

University of Groningen

De pharmaco-therapeutische werking van eenige medicamenten op het experimenteele boezemfibrilleeren, vergeleken met die van chinidine

Siemelink, Reier Johannes

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1937

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Siemelink, R. J. (1937). *De pharmaco-therapeutische werking van eenige medicamenten op het experimenteele boezemfibrilleeren, vergeleken met die van chinidine*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

INLEIDING.

Bij het experimenteel opgewekte boezemfibrilleeren van het blootgelegde zoogdierhart zien wij, dat de boezemspier zich in een voortdurende actietoestand bevindt. De verschillende vezels vertoonen zeer snelle, ongecoördineerde contracties.

Nemen wij vaneen dergelijk fibrilleerend hart het electrocardiogram op, dan blijkt dit overeen te stemmen met hetgeen wij registreeren bij een patient met een z.g.n „pulsus irregularis perpetue”.

Het gevolg van deze ongecoördineerde en zeer snelle contracties van de boezemspiervezels is, dat het volume van de boezems niet kleiner wordt, integendeel zien wij ze dikwijls dilateeren.

Hoe reageeren nu de kamers op een dergelijke onregelmatige boezemwerking.

De regelmatige sinusimpulsen zijn verdwenen en de boezemspiervezels worden zeer snel en afwisselend geprikkeld. Deze prikkels bereiken ook het prikkelgeleidingssysteem tusschen de boezems en de kamers en wanneer de prikkel de kamers nu niet in een refractaire periode treft, volgt er een kamercontractie.

Het gevolg is, daar de impulsen naar de kamers uit de onregelmatig werkende boezems komen, dat deze ook een absoluut onregelmatig tempo zullen krijgen.

Nu zien wij in de kliniek als uitersten twee vormen van deze onregelmatige pols, n.l. een snelle en een langzame.

Het gevaar van het boezemfibrilleeren voor de patient, is hoofdzakelijk gelegen in de snelle kameractie, meestal 120-150 contracties per minuut. Dit leidt, vooral als het hart door andere oorzaken ook al slecht is, vaak tot een insufficiëntie van de circulatie.

Daar deze toestand meestal jaren, dikwijls zelfs het geheele verdere leven van de patient kan voortduren, is het begrijpelijk, dat geen hart dit ongestraft kan volhouden. Meestal gaan dan

ook de patienten met deze snelle onregelmatige pols, als er niet tijdig therapeutisch wordt ingegrepen, na eenige jaren ten gronde.

Beter is de prognose, wanneer de pols niet zoo snel is, ongeveer 70-80 slagen per minuut. Deze toestand op zich zelf is niet zoo gevaarlijk.

Wij mogen echter niet vergeten, dat wij dikwijls boezemfibrilleeren zien bij patienten, waarbij het fibrilleeren ontstaat op de basis van een slecht hart en hierdoor de prognose natuurlijk minder gunstig gesteld moet worden.

Uit het bovenstaande volgt, dat wij met de therapie twee wegen kunnen inslaan.

Wij kunnen n.l. trachten symptomatisch te behandelen, door het gevaarlijkste symptoom te bestrijden, dus de *snelle* kamerfrequentie te doen dalen. Daartoe zullen wij de patienten Digitalis geven. Deze stof vertraagt o.a. de prikkelgeleiding van de boezems naar de kamers; minder prikkels bereiken dus de kamers en de frequentie daalt. De boezems blijven echter fibrilleeren en zoodra de Digitalis-invloed is verdwenen, stijgt de frequentie weer. Wij moeten deze patienten dus hun leven lang Digitalis verstrekken.

De andere weg, n.l. de causale therapie (waarop ons streven zooveel mogelijk gericht moet zijn) is, om te trachten het fibrilleeren zelf te onderdrukken.

Dit is het eerst gelukt aan WENCKEBACH (1) in 1914. Een patient, lijdende aan boezemfibrilleeren, gaf zelf aan, dat hij na gebruik van Chinine weer een regelmatige pols kreeg.

WENCKEBACH probeerde nu Chinine bij vele patienten met boezemfibrilleeren.

Toch zag hij slechts in 2 gevallen succes.

Hoewel de antifibrilleerende werking van Chinine dus gering was, zijn verschillende pharmacologen en klinici er toe overgegaan, een systematisch onderzoek in deze richting in te stellen.

Ook in de pharmacologische laboratoria zijn zeer veel onderzoekingen op harten verricht, om de werking van de Chinine-derivaten na te gaan, zoowel wat betreft het refractaire stadium, als wat betreft het experimenteele fibrilleeren.

Ook mijn experimenten hebben betrekking op kunstmatig opgewekt boezemfibrilleeren.

Direct dringt zich hierbij de vraag naar voren, of dit kunstmatig opgewekte boezemfibrilleeren gelijk te stellen is met het klinische.

CUSHNY en EDMONDS (2) wezen er reeds op, dat de arhythmie,

verkregen door faradische prikkeling der atria in het experiment en die van de toenmaals door MACKENZIE met „nodal rythm” betitelde afwijking bij de mensch, een treffende overeenkomst vertoonden.

FRÉDÉRICQ (2a) vond, dat de onregelmatige kamerwerking veroorzaakt werd door de fibrilleerende boezems.

In 1909 bewezen zoowel ROTHBERGER en WINTERBERG (3) als LEWIS (4), met de snaargalvanometer, de identiteit van het experimenteele en klinische fibrilleeren.

Als eenige verschil vonden zij, dat het experimenteel opgewekte fibrilleeren soms een grootere frequentie zou hebben, dan het klinische. Het nafibrilleeren, dat nog eenige tijd blijft bestaan, nadat de faradische prikkel is weggenomen, wordt door LEWIS (5) met het klinische gelijkgesteld.

Wat is er tot nu toe bekend geworden over de werking van Chinine en Chinine-derivaten op het hart?

Chinine is een algemeen protoplasma vergift, dus ook het hart zal de toxische invloed ervan ondergaan. Dit is het eerst in 1865 onderzocht door EULENBURG (6), die als uiting van de vergiftiging na een groote dosis Sulfas Chinini, een sterke dilatatie van het hart vond.

SANTESSON (7) vond een afname van de frequentie en het polsvolume, terwijl DE BOER (8), na een groote dosis Hydrochloras Chinini bij het kikkerhart, een sterke dilatatie vond en tevens een afname van de frequentie, sterke daling van de grootte van de systolen en gehalveerd rythme, veroorzaakt door een sterke verlenging van de refractaire periode.

FREY (9, 10) vond in de kliniek, dat Chinidine, van de door hem onderzochte Chinine-praeparaten, de beste antifibrilleerende werking uitoefende. Het gaf in 42 % van de gevallen een regelmatige hartslag, bij 12 % ging het fibrilleeren over in fladderen, terwijl 46 % onbeïnvloed bleven.

HECHT en ROTHBERGER (11) hebben de invloed van Chinine op het boezemfibrilleeren experimenteel nagegaan, door faradische prikkeling van de knoop v. Keith-Flack of van een der harttoeren. Zoo gelukte het hun, bij voldoende sterkte van de prikkel, nafibrilleeren op te wekken. Zij zagen dan, dat Chinine de drempelwaarde van het nafibrilleeren kon verhoogen, totdat de sterkste prikkel geen effect meer had.

In 1920 vond HOFMANN (12), dat bij zoogdierharten, overlevend

volgens de methode LANGENDORFF, de drempelwaarde voor het fibrilleeren, na toediening van Chinidine, sterk toenam.

BODEN en NEUKIRCH (13) vonden bij prikkelen van overlevende konijnhart (volgens LANGENDORFF), een toenemen der drempelwaarde voor het fibrilleeren. Tevens werd een bestaand fibrilleeren opgeheven, na toediening van Chinidine.

Uit het Pharmacologisch Laboratorium te Groningen zijn in de laatste tijd uitgebreide onderzoekingen verricht over de werking van de verschillende China-alcaloiden op het experimenteel boezemfibrilleeren. Zoo heeft HOLTkamp (14) de werking van 21 China-alcaloiden en afgeleide verbindingen nagegaan, waarbij hij vond, dat de hydroverbindingen over het algemeen de beste werking uitoefenden.

Bij een onderzoek van DE BOER en BROUWER (15) bleken de niet gehydrateerde verbindingen ongeveer even goed te werken als de hydroverbindingen. Dezelfde onderzoekers (16) hebben de invloed van verschillende Chinine-derivaten op de frequentie en op de duur van het refractair stadium nagegaan.

Zij vonden voor alle Chinine-derivaten een afname van de frequentie en wel het sterkst voor Hydrochinine en Chininum purissimum, terwijl het refractair stadium verlengd werd en wel het meest door Hydrochinidine.

Een zeer uitvoerige literatuur-opgave tot 1923 wordt gevonden in de publicatie van DE BOER (17), niet alleen over de invloed van China-alcaloiden, maar over de geheele theorie, kliniek en therapie van het fibrilleeren.

Het spreekt vanzelf, dat de Chinine-derivaten en vooral Chinidine algemeen in de kliniek worden gebruikt, zooals is aangegeven in het Leerboek van VON BERGMANN e.a. (18), het werk van SIEBECK (19), in het therapieboek van FRANCK (20), om maar enkele te noemen.

Hoe nuttig Chinidine in speciale gevallen ook moge zijn, toch mag het toedienen niet ondoordacht geschieden, daar het zeker niet ongevaarlijk is.

In de eerste plaats zijn verschillende patienten overgevoelig voor Chinine-derivaten. Hier moet men dus altijd op verdacht zijn.

Verder is Chinidine nogal toxisch, zoodat het met voorzichtigheid gebruikt moet worden.

Ook zijn er vele gevallen waarbij Chinidine geen resultaat heeft.

In bovengenoemde gevallen zijn wij dus genoodzaakt, ons te wenden tot de Digitalis-therapie.

Juist bij het fibrilleeren zien wij de treffende werking van Digitalis. MACKENZIE zegt zelfs, dat alleen bij boezemfibrilleeren de Digitalis werkzaam is.

In een enkel geval is het wel eens gelukt, door Digitalis alleen, het fibrilleeren op te heffen. Dit is echter een uitzondering.

Daar er dus aan de Chinidine-toediening zeer zeker gevaren zijn verbonden, moet men met belangstelling elke poging begroeten, welke tot doel heeft nieuwe en misschien betere stoffen te vinden, die de goede werking van Chinidine bezitten, echter diens nadeelige werking missen.

In de vroegere literatuur vind ik hierover niets. Pas in 1930 verscheen er van BRAUN en SAMET (21) een publicatie, waarin zij de invloed nagingen van Nitroglycerine op het fibrilleeren. Hun redeneering hierbij was aldus: wij zien vaak fibrilleeren optreden bij coronairsclerose; geven wij nu een stof, welke de coronairvaten verwijdt, dan zal deze een prophylacticum zijn tegen het optreden van fibrilleeren.

De experimenten met Nitroglycerine zijn nagedaan door MEYBOOM (22) en VAN DONGEN (23). Geen van beide kon de resultaten van BRAUN en SAMET bevestigen.

BRAUN en SAMET (21) onderzochten ook de werking van Luminal. Dit hersenstamhypnoticum zou een „woelreflex” (theorie van PICK) uitschakelen en zoo het fibrilleeren tegengaan.

Het aannemen van een woelreflex is bestreden o.a. door BIJLSMA (24), BERTRAND en THIERRY (25).

De werking van Luminal op het fibrilleeren is speciaal nagegaan door VAN DONGEN (23). Hij vond een antifibrilleerende werking van deze stof.

Ook heeft hij andere barbituurzuurpreparaten onderzocht, zooals Veronal-Na; Dial; Somnifeen; Pernocton; Evipan-Na. Bij geen van deze stoffen vond hij eenige invloed op het fibrilleeren. Antipyrine en pyramidon waren eveneens in dit opzicht onwerkzaam.

Het alcaloid Rauwolfine zou daarentegen een goede werking vertoonen, evenals het praeparaat „Gravitol” van Bayer.

In een volgende publicatie (26) deelde VAN DONGEN de goede antifibrilleerende werking mede van Emetine en Urethaan, terwijl Campher, Cardiazol, Coramine en Hexeton geen effect hadden.

Het doel van mijn onderzoek was nu, na te gaan, of de door

VAN DONGEN gevonden werkzame stoffen, evengoede antifibrilleerende eigenschappen bezitten, als het Chinidine en het Hydrochinidine.

Dit leek ons van belang, daar wij misschien een stof mochten vinden, welke wel de goede eigenschappen van de China-alcaloiden bezit, maar de hierboven genoemde bezwaren niet vertoont.

Alvorens met de beschrijving van mijn experimenten te beginnen, moet ik nog het volgende mededeelen.

Door mij werd experimenteel boezemfibrilleeren opgewekt. Hiervoor gebruikte ik faradische prikkels van toenemende sterkte (zie methode-beschrijving hierna). Soms zag ik dan direkt fibrilleeren ontstaan, soms eerst een tachycardie en daarna fibrilleeren. Het was vaak zeer moeilijk, om te zien of het hart fibrilleerde of niet. Ook het bepalen van het moment, waarop het hart gaat dilateeren is zeer moeilijk aan te geven.

Ter verkrijging van zoo zuiver mogelijke waarden, moet men de subjectieve gevoelens zoo veel mogelijk uitschakelen.

Om nu zoo objectief mogelijk te werken, kreeg ik de te onderzoeken stoffen opgelost en van een nummer voorzien, zoodat ik niet wist, met welke stof en in welke concentratie ik het experiment deed.

Ook heb ik in het begin geen literatuur over dit onderwerp gelezen.

Ik ben er van overtuigd, dat door deze methode, de uitkomsten zuiverder zijn geworden.